

PROTOCOLE D'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

Code de l'étude (RS2009-02)

ZOFAR

Etude des facteurs de risque de survenue d'un zona

Etude nationale menée en médecine générale en France

Responsable de l'étude

Andrea Lasserre, Ph.D.

UMR S 707 Inserm UPMC

27, rue Chaligny

75571 Paris cedex 12

Tél : 01 44 73 84 61

lasserre@u707.jussieu.fr

Chargée de l'étude

Fanette Blaizeau, UMR S 707 Inserm UPMC

Comité Scientifique

Dr. Thierry Blanchon, UMR S 707 Inserm UPMC

Dr. Fabrice Carrat, UMR S 707 Inserm UPMC

Dr. Pierre Chauvin, UMR S 707 Inserm UPMC

Pr. Thomas Hanslik, UMR S 707 Inserm UPMC

Prof. P. Gorwood, CMME, Hopital Sainte-Anne

Dr. François Liard, médecin généraliste

Pr. Bruno Lesourd, CHU Clermont-Ferrand

Dr. Karine Bloch, sanofi-pasteur MSD, Lyon

Ce protocole contient des informations confidentielles et ne doit être utilisé que pour la conduite de l'étude épidémiologique. Le protocole ne doit pas être transmis à des personnes non concernées par cette étude épidémiologique, ni utilisé dans un autre but, sans l'accord écrit préalable des partenaires de l'étude.

Nombre total de pages du document : 17

Table des matières

TABLE DES MATIERES	2
1. GLOSSAIRE	4
2. INTRODUCTION	5
3. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	7
3.1. OBJECTIF PRINCIPAL	7
3.2. OBJECTIF SECONDAIRE	8
4. PLAN EXPERIMENTAL ET METHODOLOGIE.....	8
4.1. TYPE D'ETUDE.....	8
4.2. SELECTION DES MEDECINS GENERALISTES	9
4.3. SELECTION DES PATIENTS	9
4.4. NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES.....	10
5. DONNEES RECUEILLIES.....	10
6. ORIGINE ET NATURE DES DONNEES NOMINATIVES RECUEILLIES.	11
6.1. DOCUMENTS A REMPLIR	11
7. MODE ET CIRCULATION DES DONNEES.....	13
7.1. ANALYSE STATISTIQUE	13
8. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET LEGALES	14
8.1. CADRE REGLEMENTAIRE DE L'ETUDE	14
8.2. INFORMATION DES SUJETS ET CONSENTEMENT ECLAIRE	14
8.3. COMMISSION NATIONALE DE L'INFORMATIQUE ET DES LIBERTES (CNIL)	15
8.4. COMITE DE PROTECTION DE PERSONNES (CPP)	15
8.5. CONSEIL NATIONAL DE L'ORDRE DES MEDECINS (CNOM)	15
LES MEDECINS OBSERVATEURS SERONT REMUNERES POUR LEUR PARTICIPATION A RAISON DE 150 EUROS PAR OBSERVATION COMPLETE ET EXPLOITABLE (UN CAS ET 2 TEMOINS).	15
CETTE ETUDE A FAIT L'OBJET D'UNE SOUMISSION A LA COMMISSION ORDINALE DE L'ORDRE DES MEDECINS NATIONALE POUR L'APPLICATION DE L'ARTICLE L 4113-6 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE.....	15
8.6. ARRET PREMATURE DE L'ETUDE	15
8.7. MONITORAGE ET CONTROLE DES DONNEES	15
8.8. UTILISATION DES RESULTATS DE L'ETUDE.....	16
9. FINANCEMENT.....	16
10. CALENDRIER.....	16

11. REFERENCES	17
----------------------	----

1. Glossaire

- AELF** Association d'Epidémiologistes de Langue Française
- CDOM** Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins
- CNIL** Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- CNOM** Conseil National de l'Ordre des Médecins
- CPP** Comité de Protection des Personnes
- CCTIRS** Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le
domaine de la Santé
- MG** Médecin Généraliste
- OR** Odds ratio (rapport de côtes)
- rS** Réseau Sentinelles
- VZV** Virus Zona Varicelle

2. Introduction

Le virus « VZV » est à l'origine de deux pathologies distinctes et cliniquement différentes : la varicelle et le zona. Pour qu'un zona se développe, il faut préalablement qu'il y ait une primo-infection par le VZV sous forme de varicelle [Edmunds et al 2001]. Ce virus reste latent dans les ganglions rachidiens sensitifs, et se réactiver sous la forme d'un zona. Le zona peut survenir plusieurs années après la primo-infection par le VZV. Il est estimé qu'une personne sur quatre sera confrontée au zona au cours de sa vie [Miller et al, 1993 ; Edmunds et al 2001] et il n'y a aujourd'hui aucun moyen de prédire qui développera un zona [Thomas et al, 2004].

L'incidence des cas de zona diagnostiqués en 2007 en médecine générale est estimée à 272 802 nouveaux cas par an en France (IC95% : 243 475 – 302 129). L'âge médian des cas est de 60 ans, et 50,2 % des sujets ont plus de 60 ans. Les femmes représentent 58,4 % des cas. Une immunodépression est retrouvée dans 4,3 % des cas, et une hospitalisation est nécessaire pour 0,5 % des patients [Inserm, 2007].

Jusqu'à ce jour, il n'y a aucun moyen de prévenir le zona et le soulagement des douleurs associées est souvent difficile et peu satisfaisant. Beaucoup de patients sont réfractaires aux traitements actuels [Dworkin et al 2007]. La prise en charge du zona repose essentiellement sur les antirétroviraux (valaciclovir, famciclovir, aciclovir). Ils doivent être initiés si possible dans les 48 heures et au plus tard dans les 72 heures suivant le début de la phase éruptive. Les délais d'initiation de ces traitements joueraient un rôle dans la réduction de l'incidence des douleurs post zostériennes ainsi que dans la diminution de la durée de la douleur liée au zona, surtout chez les personnes âgées [Wood et al, 1996].

Les facteurs de risque identifiés dans la littérature récente sont multiples et variables. Outre l'immunodépression, ont été décrits par exemple : l'âge [Thomas et Hall, 2004 ; Insigna et al 2005] , le sexe féminin (Thomas et Hall, 2004 ; Insigna et al 2005 ; Opstelten et al 2006), la race blanche [Schmader et al, 1995 ; Dworkin 1996 ; Schmader et al, 1998], les événements de vie stressants [Schmader et al, 1990, Schmader et al, 1998a ; Schmader et al, 1998b], les traumatismes (coups, blessures, intervention chirurgicale) ou encore la consommation insuffisante de micronutriments nécessaires au bon fonctionnement du système immunitaire [Thomas et al, 2004 ; Thomas et al, 2006]. Des pathologies auto-immunes ont été citées telles que la polyarthrite rhumatoïde, ou la présence d'un diabète [Smitten et al 2007 ; Heymann, et al 2008]. L'exposition aux pesticides peut aussi être associée à la survenue d'un zona (Arndt et al, 1999).

Si un zona peut toucher des personnes de tout âge, le taux d'incidence augmente fortement après 50 ans en France comme ailleurs [Inserm, 2007; Thomas et Hall, 2004 ; Insigna et al 2005] et le rôle majeur de l'âge dans la survenue de la maladie a été évoqué [Thomas et Hall, 2004 ; Insigna et al 2005].

Un risque plus important de survenue de zona chez la femme a été décrit dans une étude rétrospective portant sur 4 millions d'américains. Dans cette étude, l'incidence annuelle du zona était de 3,8 pour 100 000 chez les

femmes contre 2,6 chez l'homme (Insigna et al, 2004). Une autre étude portant sur 390 000 patients vus en médecine générale au Pays-Bas a montré que le risque de développer un zona était 1,38 (IC95% 1,22 – 1,56) fois plus grande chez les femmes que chez les hommes [Opstelten et al 2006].

Deux études de cohortes, auprès des sujets âgés de plus de 65 ans avaient conclu que la race noire était protectrice face à la survenue d'un zona [Schmader, 1995 ; Schmader et al, 1998]. Pour expliquer la différence raciale de survenue de zona, il avait été évoqué qu'une survenue tardive de la varicelle dans les populations de race noire pouvait entraîner ensuite un décalage dans l'âge de survenue du zona [Dworkin, 1996]. Cependant, cette hypothèse n'a pas été confirmée dans une étude plus récente [Nagasako et al 2003].

L'influence du vécu des événements de vie stressants sur la survenue du zona a été mise en lumière par une étude cas –témoins réalisée chez des sujets de plus de 65 ans (101 cas et 101 témoins) [Schmader et al, 1990]. Les résultats ont montré que les sujets ayant présenté un événement de vie négatif et ayant été vécu de façon « stressante » avaient plus de probabilités d'avoir un zona que les autres, surtout dans les derniers mois (26 vs 10, OR 2,60, IC95% 1,13-6,27, $p=0,012$), trois mois auparavant (29 vs 11, OR 2,64, IC95% 1,20-6,04, $p=0,007$), et six mois auparavant (35 vs 16, OR 2,00, IC95% 1,04-3,93, $p=0,012$) pour un événement de vie négatif survenu deux mois auparavant dans les derniers deux mois. D'autres études ont évoqué une association entre les paramètres psychosociaux et la survenue d'une douleur post zostérienne [Katz et al, 2005 ; Volpi et al, 2008].

Une étude cas témoins menée à Londres en médecine générale [Thomas et al, 2004] a mis en évidence que les sujets ayant eu un traumatisme dans le mois qui précède le diagnostic de zona avaient plus de risque d'avoir un zona localisé au niveau du site traumatisé (4,5 %) que les sujets témoins (0,6 %) (OR 19,08 IC95 % (2,44-149), $p<0,0001$). La même étude a aussi montrée qu'un geste chirurgical mené dans les six mois qui précèdent le diagnostic de zona avaient plus de risque faire un zona au niveau du site opératoire (7 %) que les sujets témoins (0,6 %) (OR 10,38 IC95% (3,02-35,62), $p<0,0001$).

Une faible consommation journalière de vitamines A, B6, C, E, acide folique, zinc, fer et fruits et légumes pourrait également être associée à la survenue d'un zona, d'après les résultats d'une étude cas témoins [Thomas et al, 2006]. Dans ce travail, l'OR pour la survenue d'un zona chez les sujets de plus de 60 ans était de 2,53 (1,22-5,22) pour une consommation de moins de 1 fruit frais par jour et de 2,09 (1,00-4,34) pour une faible consommation de légumes (<1 légume/jour). Une faible consommation micronutriments était également associée à la survenue d'un zona.

L'exposition aux enfants atteints de varicelle a été évoquée comme facteur protecteur vis-à-vis de la survenue d'un zona [Thomas et al, 2002]. L'exposition répétée à la varicelle (enseignants, pédiatres, nourrices) réduirait ainsi le risque de survenue du zona chez les adultes, avec un OR à 0,34 IC95% 0,18-0,64.

Une étude cas-témoin Israélienne menée au sein d'une population de personnes infectées par le VIH a montré une association entre la survenue d'un zona et l'existence d'un diabète (OR 1,53 IC95% 1,44-1,62) [Heymann et al 2008].

Des articles très récents commencent à répertorier des polymorphismes génétiques qui pourraient accroître le risque de zona. Ainsi, pour le gène codifiant l'IL-10 (cytokine), qui est situé dans le chromosome 1, trois mutations ponctuelles d'un nucléotide simple ont donné origine à trois haplotypes : GCC, ATA et ACC. En Finlande, les sujets avec un épisode de zona portaient plus fréquemment l'haplotype ATA que les contrôles [Haanpää et al, 2002], tandis que en Corée l'haplotype prédominant chez les sujets avec zona était le GCC [Cho, 2007].

Les différents polymorphismes du gène de l'apolipoprotéine-E (Apo-E) déterminent la susceptibilité aux infections. Dans le cas du zona, Wozniak et al [2007] ont réussi à caractériser les polymorphismes qui sont les plus fréquents parmi les patients qui développent une douleur post zostérienne.

Les facteurs de risque de zona ont été peu étudiés jusqu'à présent. Leur meilleure connaissance pourrait permettre de mettre en place des mesures de prévention, visant à réduire l'incidence de cette maladie aux conséquences parfois graves, en particulier chez le sujet âgé [Schmader et al, 2001].

Nous proposons de mener une étude en médecine générale qui permettrait d'objectiver les facteurs de risque du zona diagnostiqué en médecine générale en France. L'étude proposée ici s'appuie sur le réseau Sentinelles de l'Inserm. Le réseau Sentinelles, constitué de 1292 médecins généralistes en France métropolitaine, surveille l'incidence des cas de zona depuis fin 2004. En 2007, 648 cas de zona ont été déclarés (nombre de cas annuel déclarés par les médecins Sentinelles), ce qui montre que la faisabilité de l'étude au sein du réseau est réaliste [Inserm, 2007]. Au-delà des facteurs de risque de survenue de zona, les questions qui se posent concernent également les modes de prise en charge : à quel moment le patient vient-il consulter son médecin généraliste ? Quel usage est fait du traitement antiviral, dans quel délai est-il pris par le patient ?

3. Objectifs de l'étude

3.1. Objectif principal

- Rechercher des facteurs de risque susceptibles d'être associés à l'apparition d'un zona chez les sujets âgés de plus de 65 ans vus en médecine générale en France.

Facteurs recherchés :

1. événements de vie inducteurs de stress dans les 6 mois précédents

2. traumatisme préalable (brûlures, coup de soleil, blessures, interventions chirurgicales)
3. état nutritionnel
4. tabagisme, alcool
5. exposition passée à des jeunes enfants (familiale et professionnelle)
6. antécédents de diabète

3.2. Objectif secondaire

- Décrire la prise en charge du zona en médecine générale en France.
- Analyser la conduite du traitement antiviral
- Décrire les motifs qui mènent un patient à consulter le médecin généraliste

4. Plan expérimental et méthodologie

4.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle, transversale, de type cas-témoins, se déroulant en France métropolitaine. Seront inclus dans l'étude les patients ambulatoires de plus de 50 ans consultant l'un des médecins généralistes (MG) du réseau Sentinelles. Deux groupes des patients seront constitués :

- **« cas »** : patients atteints de zona, présentant un zona récent (éruption survenue au cours des 7 jours précédents), défini cliniquement : « éruption aiguë erythémato-vésiculeuse douloureuse au niveau d'un territoire métamérique (territoire nerveux radiculaire), accompagnée éventuellement de nombreuses vésicules à distance du métamère concerné (zona disséminé)
- **« témoins »** patients de même sexe que les cas et de ± 5 ans d'âge sans signes cliniques de zona. Les personnes témoins seront recrutées par les mêmes MG ayant inclus une personne atteinte de zona. consultant par pour tout symptômes (par exemple : fièvre, diarrhée, lumbago, cystite, ou éruption cutanée) aigu (c'est à dire apparu depuis moins d'une semaine).

Les personnes « cas » et « témoins » ayant donné leur accord de participation, devront remplir un auto-questionnaire et répondre à un questionnaire téléphonique.

Inclusion dans l'étude : pour chaque inclus, le MG devra :

- Expliquer l'étude au patient
- Lui remettre la lettre d'information
- Recueillir son consentement
- Compléter avec lui le « questionnaire » médecin qui comprend les données cliniques et les antécédents du malade ainsi que le traitement pharmacologique prescrit à l'issue de la consultation
- Compléter avec lui le formulaire de demande de contact téléphonique
- Faxer au réseau Sentinelles (FAX : 01 44 73 84 54) le formulaire de demande de contact téléphonique
- Remettre au patient un auto-questionnaire.

Un enquêteur formé rappellera le patient dans les 48 heures suivant l'inclusion, pour vérifier le bon remplissage du questionnaire et si besoin aider le patient à le compléter.

Les médecins rempliront un registre des patients atteints de zona vus en consultation, en indiquant s'il l'a inclus ou pas dans l'étude.

Un registre avec les témoins sera aussi constitué, notamment en indiquant sur quels cas il a été apparié.

Il est demandé aux médecins Sentinelles de ne pas modifier leurs habitudes de prise en charge des patients. Cette étude ne modifie pas la relation médecin-patient, les médecins restent libres de leurs prescriptions et des modalités de suivi, aucun acte ni examen particulier n'est demandé.

4.2. Sélection des médecins généralistes

L'étude sera proposée à tous les MG (n = 1292) du réseau Sentinelles, répartis sur tout le territoire métropolitain (détails sur le site www.sentiweb.fr). Ils recevront une lettre pour leur proposer l'étude, sur la base d'une rémunération de 50 euros par patient (cas et témoins).

4.3. Sélection des patients

➤ Critères d'inclusion des cas

- Patients, hommes ou femmes, ambulatoires consultant le médecin généraliste
- âgés de > 50 ans
- présentant un zona récent (éruption survenue au cours des 7 jours précédents), défini

cliniquement : « éruption aiguë erythémato-vésiculeuse douloureuse au niveau d'un territoire métamérique (territoire nerveux radiculaire), accompagnée éventuellement de nombreuses vésicules à distance du métamère concerné (zona disséminé) »

- ayant une bonne compréhension de la langue française et pouvant être joints par téléphone

➤ Critères d'inclusion des témoins

- Prochains patients ambulatoires vu par le même généraliste consultant par pour tout symptômes (par exemple : fièvre, diarrhée, lumbago, cystite, ou éruption cutanée) aigu (c'est à dire apparu depuis moins d'une semaine).
- de même âge et même sexe que le cas
- sans antécédent connu de zona
- ayant une bonne compréhension de la langue française et pouvant être joints par téléphone

➤ Critères de non inclusion

- Patients ayant un antécédent de zona
- Patients incapables de répondre aux questions

4.4. Nombre de sujets nécessaires

Le nombre de sujets nécessaire est basé sur l'objectif principal, ici l'évaluation des facteurs de risque associés à la survenue de zona.

Avec deux témoins pour un cas, un odds ratio attendu de 2, un risque α à 5 % et une puissance de 80 %, le nombre de sujets à inclure sera de 223 cas et 446 témoins.

En tenant compte d'un taux de perte de vue des sujets ou d'inexploitabilité des questionnaires qui peut être évalué à 15 % environ dans ce type d'étude, le nombre de patients à recruter a donc été fixé à 256 cas et 512 témoins.

5. Données recueillies

Les médecins généralistes recruteront consécutivement les patients répondant aux critères d'éligibilité, acceptant de participer à l'étude et de compléter les auto-questionnaires et d'être appelée par téléphone.

CONFIDENTIEL

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle, transversale, de type cas-témoins, se déroulant en France métropolitaine. Seront inclus dans l'étude les patients ambulatoires de plus de 50 ans consultant l'un des médecins généralistes (MG) du réseau Sentinelles.

Inclusion dans l'étude : pour chaque patient inclus, le MG devra :

- Expliquer l'étude au patient
- Lui remettre la lettre d'information
- Recueillir son consentement
- Compléter avec lui le « questionnaire » médecin qui comprend les données cliniques et les antécédents du malade ainsi que le traitement pharmacologique prescrit à l'issue de la consultation
- Compléter avec lui le formulaire de demande de contact téléphonique
- Faxer au réseau Sentinelles (FAX : 01 44 73 84 54) le formulaire de demande de contact téléphonique
- Remettre au patient un auto-questionnaire.

Un enquêteur formé rappellera le patient dans les 48 heures suivant l'inclusion, pour vérifier le bon remplissage du questionnaire et si besoin aider le patient à le compléter.

Les médecins rempliront un registre des patients atteints de zona vus en consultation, en indiquant s'il l'a inclus ou pas dans l'étude. Un registre avec les témoins sera aussi constitué, notamment en indiquant sur quels cas il a été apparié.

Il est demandé aux médecins Sentinelles de ne pas modifier leurs habitudes de prise en charge des patients. Cette étude ne modifie pas la relation médecin-patient, les médecins restent libres de leurs prescriptions et des modalités de suivi, aucun acte ni examen particulier n'est demandé.

6. Origine et nature des données nominatives recueillies.

Les médecins généralistes recruteront consécutivement les patients répondant aux critères d'éligibilité, acceptant de participer à l'étude et de compléter les auto-questionnaires et d'être contacté par téléphone.

6.1. Documents à remplir

Lors de l'inclusion de chaque patient, le médecin devra remplir un registre en listant tous les patients atteints de zona qu'il a rencontré en consultation, y compris les non inclus et les raisons de non inclusion. Ce registre comportera : initiales du patient, âge, sexe, date de diagnostic de zona, date de début des symptômes, localisation du zona, inclusion dans l'étude (oui/non), motif de non inclusion.

CONFIDENTIEL

Une fois le patient inclus dans l'étude, le médecin devra compléter avec lui le formulaire de demande de contact téléphonique qui comportera **le nom et le prénom du patient**, qui sera faxé au réseau Sentinelles (FAX : 01 44 73 84 54) pour faire une demande de contact téléphonique.

L'appel téléphonique a pour but de questionner le patient sur les facteurs de risque que nous souhaitons étudier dans la survenue de zona. Une fois l'appel réalisé, les données obtenues à partir du questionnaire posé par l'enquêteur seront saisies dans une fiche (à l'aide du logiciel EPIDATA) qui ne comportera pas des données de patronyme, mais un numéro d'ordre constitué avec le numéro d'identifiant du médecin et le numéro d'ordre du patient.

Le questionnaire « patient-MG » rempli par le médecin comportera :

- Critères d'éligibilité : vérification des critères d'inclusion et exclusion, et date de consultation.
- Données démographiques du patient : âge, sexe, poids, taille
- Diagnostic du zona (pour les « cas ») : date d'apparition des symptômes de zona, date du diagnostic, symptômes associés.
- Données cliniques : localisation et côté du corps atteint, étendue de(s) la/les lésions(es) : évalué par une échelle qualitative entre 0 et 10 (0 : pas de signes généraux, quelques vésicules, sur un territoire peu étendu, sans lésion nécrotique, et 10 : état général catastrophique, très nombreuses lésions, sur un territoire étendu, avec lésions très nécrotiques), douleurs associés au zona.
- Contexte : traitement en cours (corticothérapie, immunosuppresseurs, autres), pathologies associées (diabètes, pathologie cardiovasculaire, pathologie chronique respiratoire, cancer, ou autre pathologie chronique)
- Traitement pharmacologique du zona : antiviraux, antalgiques, psychotropes (en indiquant, nom, dose, indication).

Le questionnaire « patient » rempli par téléphone avec l'enquêteur comportera :

- données sociodémographiques du patient : activité professionnelle, retraité ou pas, situation familiale, niveau d'études
- l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) : cette échelle est un outil d'évaluation du seuil d'anxiété et de dépression composée de 14 questions (7 items permettant d'explorer les troubles anxieux et 7 items permettant d'explorer les troubles dépressifs)
- l'échelle d'événements de vie de Paykel : cette échelle est un outil d'évaluation de l'impact négatif objectif d'un événement de vie (familiale, travail, déménagement, légalité, etc). Les cotations se font selon une échelle en 5 points (de 1 : impact négatif sévère à 5 : pas d'impact négatif).
- l'échelle de Fagerstrom : cette échelle est un outil qui mesure la dépendance au tabac du sujet

CONFIDENTIEL

- l'échelle DETA : cette échelle est un outil qui mesure la dépendance à l'alcool du sujet
- une évaluation des contacts avec des sujets atteints de varicelle dans la dernière année

7. Mode et circulation des données.

Les données du questionnaire « patient-MG » remplies par le médecin seront saisies sur un formulaire papier fourni au début de l'étude aux MG. Les formulaires papier seront retournés avec une enveloppe T au réseau Sentinelles. Les formulaires ainsi récupérés seront saisis à l'aide du logiciel EPIDATA pour constituer la base des données. Les formulaires papier seront archivés avec les documents de l'étude.

Les données du questionnaire « patient-enquêteur » seront obtenues par téléphone par un enquêteur formé qui saisira les réponses sur un formulaire papier et ensuite enregistrera les réponses à l'aide du logiciel EPIDATA dans la base des données. Les formulaires papier créés à partir des appels téléphoniques seront archivés avec les documents de l'étude. La base des données constituée avec les réponses de questionnaires « patient-MG » et « patient-enquêteur » seront identifiées par numéro d'ordre et aucune donnée de patronyme ne sera enregistré sur le fichier électronique ainsi créé. A la fin de l'étude, un rapport avec les tables statistiques et les conclusions sera édité pour analyse et discussion des données par le comité scientifique et les responsables du projet. Une publication scientifique sera rédigée. Les données sont propriété de l'INSERM, aucune donnée nominative ne sera diffusée. Mise à part le rapport et la publication scientifique, aucun partage des données n'est prévu. Le rapport final sera mis en ligne, après que le travail ait été publié dans des revues médicales et scientifique, sur le site internet du réseau) et son accès sera libre de tous droits.

7.1. Analyse statistique

Les données des questionnaires seront saisies en double saisie, avec contrôle des cohérences.

L'analyse des données sera réalisée à l'aide du logiciel R. L'ensemble des variables du questionnaire de l'étude sera analysé. Les données manquantes seront signalées.

Les variables qualitatives seront décrites et comparées selon le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher si ce premier ne s'appliquait pas. Les variables quantitatives seront décrites et comparées par le test de Wilcoxon.

L'analyse des données se décomposera en deux étapes : l'analyse univariée puis l'analyse multivariée. L'analyse univariée consistera à estimer les odds ratio « bruts », mesurant séparément la force des associations entre la maladie et chacun des facteurs d'exposition, sans ajustement sur les facteurs de confusion potentiels. Un odds ratio égal à 1 signifie l'absence d'association. Un odds ratio significativement supérieur à 1 signifie que le facteur d'exposition est un facteur de risque pour la maladie, alors qu'un odds ratio significativement inférieur à 1 signifie que le facteur d'exposition est un facteur protecteur contre la maladie.

CONFIDENTIEL

L'analyse multivariée, permettra un ajustement réciproque des facteurs d'exposition étudiés. Le modèle multivariée de référence dans les études cas-témoins est la régression logistique, qui permet d'estimer les différents odds ratio (dits ajustés) avec leurs intervalles de confiance respectifs.

Les scores des questionnaires HAD, échelles de vie de Paykel et des questionnaires nutritionnelles seront calculés selon les recommandations des experts du comité scientifique.

8. Considérations éthiques et légales

8.1. Cadre réglementaire de l'étude

L'étude sera conduite conformément à la Loi informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée par la loi du 1er juillet 1994 et complétée par un décret d'application le 9 mai 1995. L'étude sera conduite selon les recommandations de déontologie et de bonnes pratiques en épidémiologie élaborées par l'Association des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF). Cette étude nécessite le recueil de données cliniques systématiquement évalués auprès des patients dans le cadre de la prise en charge de leur pathologie. Elle n'engendre pas de modification de la prise en charge médicale habituelle des personnes concernées, et ne porte pas atteinte à l'intégrité physique ou psychique du patient, En conséquence, l'étude ne s'inscrit pas dans le champ d'application de l'article L.1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique.

8.2. Information des sujets et consentement éclairé

Le médecin observateur présentera l'étude au patient et lui remettra une lettre d'information. Le médecin observateur l'informerá notamment de la nature et de la finalité de l'étude, des données collectées, des personnes physiques ou morales destinataires de ces données, et de son droit d'accès, de rectification ou d'opposition au traitement de ces données.

Conformément à la loi 'Informatiques et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, tout patient participant à l'étude peut exercer à tout moment ses droits d'accès (article 39) et de rectification (article 40) des informations le concernant auprès de son médecin ou, pour ses coordonnées de contact, auprès du réseau Sentinelles pendant la durée de l'étude (ces données de contact seront supprimées de tout support à la fin de l'étude).

Un formulaire de demande de contact sera remis au patient par le médecin. Ce document apporte toutes les informations concernant les traitements des données de contact des patients par le réseau Sentinelles. Le médecin consigne l'identifiant nominatif du patient ; le patient apporte ses coordonnées de contact avec ses initiales et le document signé par le patient est envoyé au réseau Sentinelles. Ce document atteste que c'est le patient est non pas le médecin qui a volontairement communiqué ses coordonnées au réseau Sentinelles.

CONFIDENTIEL

8.3. Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)

Cette étude n'entre pas dans le cadre des celles réalisées par le réseau Sentinelles qui a obtenu l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (avis n° 471393, septembre 1996). Une déclaration a été faite à la CNIL, après avis favorable du CCTIRS.

Ni le nom ni les initiales des patients ne seront relevés, les patients seront identifiés par une double numérotation (numéro de médecin et numéro des patients) qui apparaîtra sur les documents de recueil des données. Aucune donnée nominative, directement ou indirectement nominative, ne sera transmise à quiconque. Seules des données anonymes et résumées seront communiquées dans le cadre de l'analyse statistique.

8.4. Comité de Protection de Personnes (CPP)

Cette étude, strictement observationnelle descriptive et prospective, ne modifie pas la relation médecin-patient, ni la prise en charge ou le suivi des patients. Cependant, aux vues du contenu des questionnaires, un Comité de Protection des Personnes a été consulté afin de confirmer le caractère non-interventionnel de l'étude.

8.5. Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM)

Les médecins observateurs seront rémunérés pour leur participation à raison de 150 euros par observation complète et exploitable (un cas et 2 témoins).

Cette étude a fait l'objet d'une soumission à la Commission Ordinale de l'ordre des Médecins Nationale pour l'Application de l'Article L 4113-6 du code de la Santé Publique.

8.6. Arrêt prématuré de l'étude

L'Inserm ou le médecin pourront interrompre l'étude à tout moment. Cette interruption devra avoir lieu si possible après concertation mutuelle.

8.7. Monitoring et contrôle des données

Afin de garantir la qualité des données épidémiologiques, le réseau Sentinelles suit les normes de qualité internationales. Il est ainsi certifié ISO 9001v2000 depuis le 22 août 2006, et possède le label Health On the Net (HON). Le monitoring sera effectué par l'unité 707 de l'Inserm. Les procédures de monitoring et d'audit élaborées par l'unité 707 de l'Inserm seront suivies.

CONFIDENTIEL

8.8. Utilisation des résultats de l'étude

Toutes les informations relatives au fonctionnement du réseau Sentinelles, ou les données scientifiques fournies par l'Inserm et non encore publiées, sont confidentielles et demeurent la propriété de l'Inserm. L'investigateur s'engage à n'utiliser ces informations que sous la conduite de l'étude et pour aucun autre motif sauf accord préalable écrit du responsable du réseau Sentinelles.

Les résultats de l'étude pourront faire l'objet de publications dans des journaux scientifiques ou de présentations lors de réunions scientifiques. Pour toute publication rédigée par le réseau Sentinelles, le réseau Sentinelles se réserve le droit de sélectionner les personnes qui seront désignées comme auteurs et en tant que tels rédigeront le document. Le rapport final (et éventuellement la base de données anonymisée) sera mis en ligne, après que le travail ait été publié dans des revues médicales et/ou scientifique, sur le site du réseau à l'adresse suivante www.sentiweb.fr et son accès sera libre de tous droits.

9. Financement

Ce travail est financé par les laboratoires Sanofi Pasteur MSD, dans le cadre d'une convention pour la recherche avec l'Inserm.

10. Calendrier

Etape 1 : février 2009	Réunion du comité scientifique et finalisation de protocole et questionnaire
Etape 2 : mars-avril mars 2009	Recrutement des MG
Etape 3: avril 2009	Lancement de l'étude
Etape 4 : mars-avril 2010	Clôture de l'étude

11. Références

- Arndt V**, et al.. Environmental chemical exposures and risk of zoster. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 835–41.
- Cho JW**. Polymorphism of the IL-10 genes is associated with susceptibility to herpes zoster in Korea. *Journal of Dermatological Science* 2007; 45: 213-215.
- Dworkin RH**, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 (1): S1-S26.
- Edmunds WJ** et al. The epidemiology of herpes zoster and potential cost-effectiveness of vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2001;19:3076-90.
- Gnann JW Jr**, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002; 347(5):340-6.
- Haanpää M**, et al. Polymorphism of the IL-10 gene is associated with susceptibility to herpes zoster. *Sand J Infect Dis* 2002; 34:112-114.
- INSERM**. Réseau Sentinelles. Bilan annuel du réseau Sentinelles. 2007.
- Katz** et al. Psychosocial factors for postherpetic neuralgia : a prospective study of patients with herpes zoster. *The Journal of Pain* 2005; 6(12): 782-790.
- Insinga RP**, et al. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med* 2005; 20 (8): 748-53.
- Miller E**, et al. Epidemiology, outcome and control of varicella-zoster infection. *Reviews in medical microbiology*, 1993; 4: 222-230.
- Nagasko** et al. Geographic and racial aspects of herpes zoster. *Journal of medical Virology* 2003; 70: 20-23.
- Opstelten W**, et al. Gender as an independent risk factor for herpes zoster: a population-based prospective study. *Ann Epidemiol* 2006;16(9):692-5.
- Schmader K**, George LK, Burchett BM, Pieper CF. Racial and psychosocial risk factors for herpes zoster in the elderly. *J Infect Dis* 1998;178(S1):S67-70.
- Schmader K**, George LK, Burchett BM, Hamilton JD, Pieper CF. Race and stress in the incidence of herpes zoster in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1998;46(8):973-7.
- Schmader K**, Studenski S, MacMillan J, Grufferman S, Cohen HJ. Are stressful life events risk factors for herpes zoster? *J Am Geriatr Soc* 1990; 38(11):1188-94.
- Schmader KE**. Herpes Zoster in Older Adults. *Aging and infectious diseases*. *CID* 2001; 32: 1481-6.
- Smitten AL**, et al. *Arthritis Rheum* 2007; 15: 1431-1438.
- Thomas S**, Hall A. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 26–33.
- Thomas S**, et al. Case-control study of the effect of mechanical trauma on the risk of herpes zoster. *BMJ* 2004 doi:10.1136/bmj.37991.511829.F7
- Thomas S**, et al. Micronutrient intake and the risk of herpes zoster: a case–control study. *Int J Epidemiol* 2006; 35:307–314.
- Volpi** et al. Clinical and psychosocial correlates of post-herpetic neuralgia. *Journal of Medical Virology* 2008; 80:1646-1652.
- Wozniak MA**, et al. Does apolipoprotein E determine outcome of infection by varicella zoster virus and by Epstein Barr virus? *Eur J Hum Genetics* 2007; 15 : 672-678.